

**ADRENOZEPTOREN IM MYOMETRIUM
DES SCHWEINES**

Wolfram Noreisch

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554601_0016

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
komm. Vorstand: Professor Dr. W. Leidl

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. M. W. Rüsse

ADRENOZEPTOREN IM MYOMETRIUM
DES SCHWEINES

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von
Wolfram Noreisch

aus
Königsberg/Pr.

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der veterinärmedizinischen
Fakultät der Universität München

Dekan: Prof.Dr.med.vet. E. DAHME
Referent: Prof.Dr.med.vet. M.W. RÜSSE
Korreferent: Prof.Dr.med.vet. P. WALTER

Tag der Promotion: 23.2.1973



Inhaltsverzeichnis des Buches

Seite

I. Einleitung	1
II. Die Entwicklung der Kunst	2
III. Die Kunst der Vergangenheit	12
IV. Die Kunst der Gegenwart	18
MEINEN ELTERN	
1. Die Kunst der Vergangenheit	12
2. Die Kunst der Gegenwart	18
3. Die Kunst der Zukunft	24
4. Die Kunst der Vergangenheit	30
5. Die Kunst der Gegenwart	36
6. Die Kunst der Zukunft	42
7. Die Kunst der Vergangenheit	48
8. Die Kunst der Gegenwart	54
9. Die Kunst der Zukunft	60
10. Die Kunst der Vergangenheit	66
11. Die Kunst der Gegenwart	72
12. Die Kunst der Zukunft	78
13. Die Kunst der Vergangenheit	84
14. Die Kunst der Gegenwart	90
15. Die Kunst der Zukunft	96

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	5
II. Literatur	6
III. Material und Methodik	14
IV. Ergebnisse	19
1. Der Einfluß adrenerger Neurotransmitter auf die Uterusmotilität des Schweines im Oestrus.	19
2. Der Einfluß adrenerger Neurotransmitter auf die Uterusmotilität des Schweines im Dioestrus.	22
3. Der Einfluß adrenerger Neurotransmitter auf die Uterusmotilität des Schweines in der Gravidität.	26
V. Diskussion	31
VI. Zusammenfassung	34
VII. Summary	35
VIII. Literaturverzeichnis	36
Lebenslauf	43

I. Einleitung

Untersuchungen der Innervationsverhältnisse am weiblichen Genitale fanden ihren Anfang in einer Arbeit von FRANKENHÄUSER (1867). Danach wird dieser Organkomplex vom autonomen Nervensystem versorgt. DALE, LANGLEY und andere führten diese Studien weiter und stellten erste Überlegungen über Transmittersubstanzen an. VON EULER (1946) konnte eindeutig Noradrenalin als Überträger von Nervenimpulsen bei Säugetieren nachweisen.

1947 stellte AHLQUIST eine Hypothese auf, nach der zwei Rezeptorentypen in der glatten Muskulatur die Uterusmotilität beeinflussen, die alpha- und die beta-Adrenozeptoren. Diese Hypothese konnte durch später entwickelte spezifische Adrenozeptoren-Blocker gestützt werden.

Es zeigte sich, daß die Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin (Catecholamine) auf die entsprechenden Adrenozeptoren speziesspezifisch variiert und vom hormonalen Status der Tiere abhängig ist.

Spezielle Untersuchungen der Adrenozeptoren-Verteilung beim Myometrium des Schweines liegen bisher nicht vor.

II. Literatur

Auf der Suche nach einer Erklärung für die Übertragung eines elektrischen Nervenimpulses auf die glatte Muskulatur erkannte LANGLEY (1895), daß eine elektrische Stimulation sympathischer Nerven ähnlich wie eine intravenöse Injektion eines Nebennierenmarkextraktes gleiche Wirkungen am Myometrium zeigt.

Zehn Jahre später wiederholte ELLIOTT (1905) diese Versuche und stellte die Hypothese auf, daß sowohl die sympathischen Nervenfasern als auch das Nebennierenmark in gleicher Weise Adrenalin enthalten und bei Erregung freisetzen.

Mit gleicher Zielsetzung arbeitete LOEWI (1936) bei seinen Versuchen am isolierten Froschherzen. Durch Reizung parasympathischer Fasern zum Herzen wurde ein Stoff freigesetzt, der als Acetylcholin identifiziert wurde, während die Reizung sympathischer Fasern einen Adrenalin-ähnlichen Stoff freisetzte.

VON EULER (1956) erbrachte den Beweis, daß bei Säugetieren Noradrenalin als Transmitter bei sympathischen, postganglionären Neuronen vorkommt. Es stellte sich später auch heraus, daß am Froschherzen tatsächlich Adrenalin als Transmitter im sympathischen System fungiert.

Heute spricht man von adrenergen und cholinergen Transmittern. Die Catecholamine Adrenalin und Noradrenalin sind adrenerge Überträgerstoffe.

Der Transmitter Noradrenalin wird in den postganglionären, sympathischen Neuronen, wie elektronenoptische Aufnahmen zeigten, in Vesikeln gespeichert. Die Vesikel haben einen Durchmesser von 5×10^{-5} mm.

Die adrenergen Nervenfasern nehmen aus dem Blut die Aminosäure L-Tyrosin in ihr Cytoplasma auf. Durch das Enzym Tyrosinhydroxylase wird Tyrosin zu Dihydroxyphenylalanin (DOPA) hydroxyliert. Eine Decarboxylase aromatischer Aminosäuren führt DOPA zum Catecholamin Dopamin über. Dopamin besitzt eine große Affinität zu den Vesikeln in den postganglionären, sympathischen Nerven und wird durch einen aktiven Prozeß in sie hineingepumpt. Eine in der Vesikelmembran vorhandene Dopamin- β -Hydroxylase führt Dopamin in Noradrenalin über.

Sobald in einem terminalen Axon ein Aktionspotential entsteht, verlagern sich die mit einer eigenen Membran versehenen Vesikel an die Zellmembran, und es kommt zur Verschmelzung dieser beiden Membranen. Noradrenalin strömt dann in den extrazellulären Synapsenspalt und kann hier mit den entsprechenden Zellen des Erfolgsorgans reagieren.

AHLQUIST stellte 1948 die Hypothese auf, daß die Wirkung der adrenergen Transmitter im Myometrium über zwei verschiedene Rezeptoren gesteuert wird. Er unterschied der Wirkung nach einen Rezeptortyp, der stimulierend, der sogenannte alpha-Adrenozeptor, und einen zweiten, der inhibitorisch auf das Myometrium wirkt, der sogenannte beta-Adrenozeptor.

Adrenalin, das sich nur durch eine CH_3 -Gruppe vom Noradrenalin unterscheidet, kann sowohl mit alpha- als auch mit beta-Adrenozeptoren reagieren.

Noradrenalin dagegen besitzt am glatten Muskel vorwiegend eine alpha- und nur eine geringe beta-mimetische Eigenschaft. Das synthetische Isopropyl-noradrenalin (Isoproterenol) reagiert nur mit beta-Adrenozeptoren, wogegen das synthetische Phenylephrin nur mit alpha-Adrenozeptoren reagiert.

Durch die Entdeckung bestimmter synthetischer Substanzen, die selektiv die alpha-Adrenozeptoren blockieren, wurde die Hypothese unterstützt.

Beispielsweise blockieren Phentolamin (Regitin^R) und Phenoxybenzamin (Dibenzylin^R) nur die exzitatoren Wirkungen adrenerger Reize an der glatten Muskulatur, was einer Blockade der alpha-Adrenozeptoren entspricht.

POWELL und SLATER (1958) fanden im Dichlorisoproterenol (DCI) einen spezifischen Hemmstoff für die

beta-Adrenozeptoren. Dadurch wurde es möglich, auch den zweiten Adrenozeptoren-Typ nach Ahlquist's Hypothese zu definieren.

Durch die wechselweise Anwendung dieser Blockersubstanzen wurde die Verteilung der Adrenozeptoren in einzelnen Organen untersucht. Dabei traten ganz erhebliche Unterschiede von Organ zu Organ auf. Beispielsweise enthält die Uterusmuskulatur des Meerschweinchens und des Kaninchens (CLEGG 1963) aber nicht die der Ratte (LEVÝ und TOZZI 1963) allem Anschein nach eine geringere Anzahl von alpha- als von beta-Adrenozeptoren.

Im Gegensatz dazu findet man in der Nickhaut ein Überwiegen von alpha-Adrenozeptoren und nur wenige beta-Adrenozeptoren (SMITH 1963).

SJÖBERG (1967) konnte nachweisen, daß die adrenerge Innervation des Uterus von Spezies zu Spezies unterschiedlich ist. Mittels einer Fluoreszenzmethode (FALCK 1962; FALCK, HILLARP, THIEME und TORP 1962; CORRODI und HILLARP 1963, 1964) konnten OWMAN und SJÖBERG (1966) am Kaninchen und ROSENGREN und SJÖBERG (1967) an der Katze zeigen, daß die Uterusinnervation bei diesen Tieren wesentlich reichhaltiger an adrenergen Nervenfasern ist, als bei bestimmten Labortierarten.

Topographische Unterschiede in der Innervationsintensität zeigten sich auch am menschlichen Uterus

(OWMAN, ROSENGREN, SJÖBERG 1967). Bei der Frau ist in der Cervix ein dichtes, im Uteruskörper dagegen ein weitaus weitmaschigeres Netz adrenerger Nervenfasern nachzuweisen.

Von Bedeutung ist die Erkenntnis, daß die adrenerge Innervation des Myometriums vom hormonalen Status beeinflußt wird. Im Myometrium der Ratte sank der Noradrenalingehalt in der 3. Woche der Gravidität ab und verminderte sich weiterhin in den letzten Tagen der Trächtigkeit (ROSENGREN, SJÖBERG 1968). Die gleichen Autoren konnten bei der Ratte ähnlich wie beim Menschen einen Unterschied in der Dichte der adrenergen Fasern im Muskel von Cervix und Uterus nachweisen.

FALCK, OWMAN, ROSENGREN und SJÖBERG (1969) zeigten am Uterus des Kaninchens, daß nach einer 7-tägigen Vorbehandlung mit täglich 0,5 g/kg 17- β -Oestradiolbenzoat ein Anstieg im Noradrenalingehalt erfolgte. Dieser Anstieg ist nur in dem von den "kurzen" adrenergen Neuronen versorgten Myometrium zu beobachten. In den Ovarien konnte dagegen auch bei Vorbehandlung mit der 100-fachen Dosis 17- β -Oestradiolbenzoat kein derartiger Noradrenalin-Anstieg nachgewiesen werden (BRUNDIN 1965).

Wie WILLEMS (1966) beim Kaninchen zeigte, führen die Catecholamine im Oestrus zu einer Stimulierung

der alpha-Adrenozeptoren und damit zu einer Kontraktion des Myometriums.

Im Gegensatz dazu stellten TSAI und FLEMING (1964) am Myometrium der Katze fest, daß Noradrenalin und Adrenalin während der Follikelphase das Myometrium inhibiert, im Katzenmyometrium folglich Noradrenalin wie auch Adrenalin mit beta-Adrenozeptoren reagiert. Bei der erstgenannten Tierart hatten Noradrenalin und Adrenalin im Dioestrus und nach Progesteronbehandlung eine relaxierende Wirkung. Diese Reaktion scheint durch beta-Adrenozeptoren auf das Myometrium übertragen zu werden, da durch Propranolol die Hemmung in eine Stimulation umgewandelt werden konnte (WILLEMS, DELAUNOIS, DE SCHAEPPDRYVER 1965). Betrachtet man dagegen die Verhältnisse am Katzenuterus, so sieht man, daß hier das Myometrium in der Frühgravidität auf Adrenalin und Noradrenalin mit Kontraktionen antwortet. Die Kontraktionen kamen durch eine Wirkung der Catecholamine auf alpha-Adrenozeptoren zustande, da sie durch Phentolamin gehemmt wurden (BÜLBRING, CASTEELS, KURIYAMA 1968).

Im Hinblick auf die beta-Adrenozeptoren konnte durch die Untersuchungen von SUTHERLAND (1956) eine weitgehende biochemische Erklärung gefunden werden. Die Aktivierung der in der Zellmembran lokalisierten Adenyl-cyclase, wahrscheinlich ein Lipid-Protein-Komplex, führt zu einem Anstieg des 3'5'-zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP). In Geweben, die beta-

Adrenozeptoren enthalten, ist die Adenyl-cyclase ein integraler Bestandteil des Adrenozeptors.

DOBBS und ROBISON (1968) zeigten am Homogenisat des Rattenuterus, daß durch Catecholamine die Adenyl-cyclase-Aktivität angeregt wird und damit die relaxierende Wirkung des Adrenalins und Isoproterenols durch den Anstieg des 3'5'-zyklischen AMP hervorgerufen wird. Durch Propranolol konnte diese relaxierende Wirkung aufgehoben werden.

Erste Untersuchungen über die Kontraktionen isolierter Uterusstreifen des Schweines wurden 1923 von KEYE durchgeführt. Die Ergebnisse dieser und weiterer Arbeiten (SEEL 1926; KING 1927; KOK und SEEL 1929) zeigten, daß sich die Uteruskontraktionen des Schweines während des Zyklus qualitativ und quantitativ ändern. Verschiedene Autoren (MANN, POLGE, ROWSON 1956; DÖCKE und WORCH 1963; CHURY und SIMUNEK 1966) registrierten Uterusbewegungen des Schweines in vivo während des Oestrus und bei der Durchführung der künstlichen Besamung. Dabei beobachteten sie den Einfluß von Eberspermaextrakt auf die Uterusmotilität. Über die Beteiligung der sympathischen Innervation machten sie keine Aussage.

1968 veröffentlichte ZEROBIN Ergebnisse seiner in vivo- und in vitro-Untersuchungen über die

Druckverhältnisse im Uteruslumen und im Myometrium des Schweines während der verschiedenen Phasen des Zyklus. Er registrierte die Uteruskontraktionen nach Applikation von Syntocinon und Adrenalin und beschrieb das Erscheinungsbild der Kontraktionen.

In der folgenden Arbeit soll das Vorkommen der Adrenozeptoren im Myometrium des Schweines in den verschiedenen Stadien des generativen Geschehens untersucht werden.

III. Material und Methodik

Das Versuchsmaterial wurde vom Deutschen veredelten Landschwein direkt nach der Schlachtung gewonnen. Sofort nach dem Öffnen der Tiere wurde aus dem mittleren Abschnitt eines Uterushornes ein Stück Uterusmuskulatur entnommen und in eine Nährlösung von 20°C verbracht.

Es wurden Schweine in der Oestrus-, Dioestrusphase und in der Gravidität untersucht. Der Zykluszustand der Schweine wurde anhand des Ovarbefundes bestimmt. Im Oestrus befinden sich Follikel von 8-10 mm Durchmesser neben den sich zurückbildenden Corpora lutea, im Dioestrus voll ausgebildete Corpora lutea an den Eierstöcken.

Beim Vorliegen einer Trächtigkeit wurde die Scheitel-Steiß-Länge der Früchte bestimmt.

Im Labor lagerten die Uteruspräparate bis zum Versuchsbeginn im Kühlschrank bei einer Temperatur von 4°C.

Aus der Längsmuskelschicht wurden Streifen in der Länge von 1 cm und einer Breite von 5 mm herauspräpariert und das Endometrium abgetragen.

Danach wurde der Myometriumstreifen in ein 40 ml fassendes Muskelbad in vertikaler Lage eingespannt. Als Badflüssigkeit wurde eine Lösung nach GILLESPIE (1962) verwandt, die täglich frisch zubereitet und während der Versuche mit Carbogen (95% O₂ + 5% CO₂) durchperlt wurde. Über einen Thermostaten wurde die Badtemperatur konstant auf 37°C gehalten.

Die Kontraktionen des Myometriums wurden mittels eines induktiven Zug- und Druckaufnehmers (Q 11/1, HBM, Rottlinger Baldwin Meßtechnik GMBH) über einen Trägerfrequenz-Meßverstärker KWS 3071, HBM) auf einen Tintenschreiber (Mark 220 Recorder, Brush Instruments Division) bei einem Papiervorschub von 5 mm/min registriert. (Abb. 1)

Zu Beginn der Versuche wurde der Muskelstreifen einer Spannung von 1g ausgesetzt. Das Versuchsprogramm lief nach einer Gewöhnungszeit von 30 Minuten mit der Zugabe von 1 ml der entsprechenden Pharmaka zum Muskelbad an.

Die Testsubstanzen wurden täglich frisch aus tiefgefrorenen Stammlösungen angesetzt und während der Versuche im Eisschrank bei 4°C aufbewahrt.

Folgende Pharmaka wurden verwendet:

L-Noradrenalin-L-tartrat (Monohydrat, Schuchardt)

L-Adrenalinhydrogen-L-tartrat (Schuchardt München)

Oxytocin synthetisch (Syntocinon^R - Sandoz)
Phentolamin - HCl (Regitin^R, Ciba Pharmaceutical Company)
Propranolol - HCl (Dociton^R, Rhein Pharma)

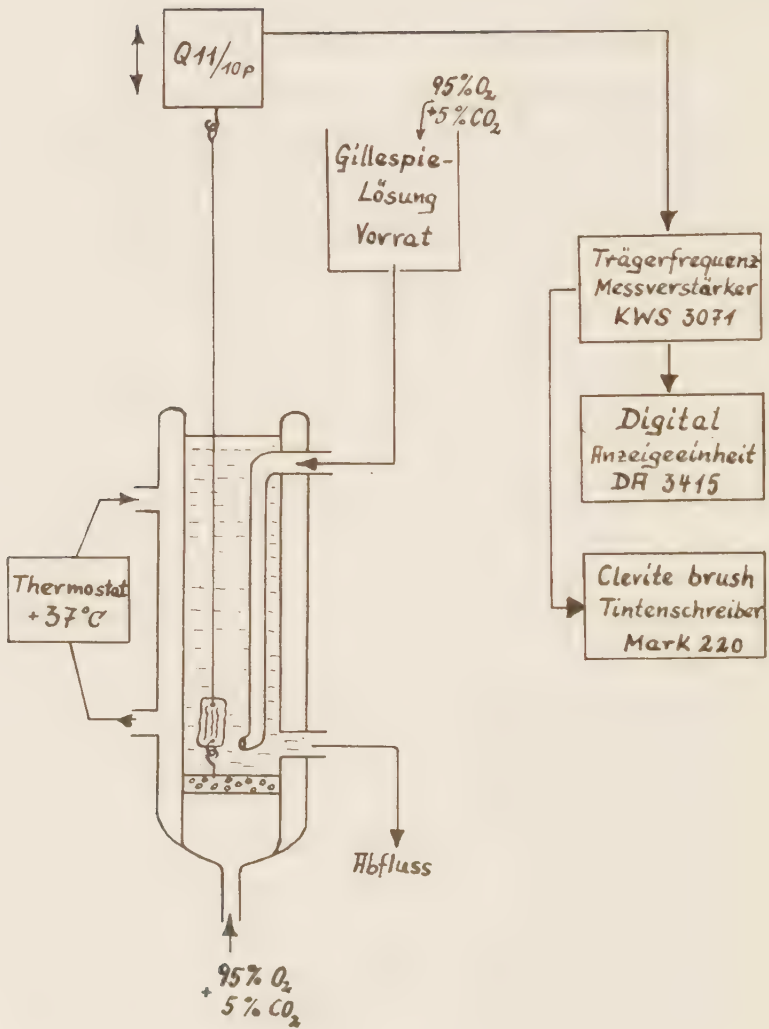
Die Blockersubstanzen Phentolamin und Propranolol wurden in entsprechenden Konzentrationen der Nährlösung im Vorratsgefäß zugegeben, so daß im Organbad ständig die gleiche Menge der Blockersubstanz auf den Myometriumstreifen einwirkte.

Die Testsubstanzen wurden dem Organbad erst zugegeben, nachdem die Blockerflüssigkeit 30 Minuten auf den Myometriumstreifen eingewirkt hatte.

Um die Kontraktionsfähigkeit der Myometriumstreifen zu bessern und eine in etwa gleiche Ausgangslage zu erhalten, wurde im Vorversuch eine Dosis-Wirkungskurve für Oxytocin, welches keine Wirkung an den Adrenozeptoren hat, aufgestellt.

Die ermittelte Schwellendosis für Oxytocin in der beschriebenen Versuchsanlage war bei allen Myometriumstreifen in den verschiedenen Gruppen 0,025 I.mU. Oxytocin/ml Bad. Alle Zugaben der Transmittersubstanzen wurden jeweils zusammen mit dieser Schwellendosis Oxytocin gegeben, da auf diese Weise eventuell auftretende Inhibitionen sicherer zu erfassen sind.

Die registrierten Kurvenbilder der Myometriumkontraktionen wurden jeweils 3 Minuten nach den Zugaben planimetrisch gemessen. Die Daten der Kontraktionsleistung werden dementsprechend in $\text{mm}^2/3 \text{ min}$ angegeben. Aus den Ergebnissen aller Kurven einer Zyklus- bzw. Graviditätsgruppe wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des t-Testes nach Student.



Versuchsaufbau
(Abb.1)

IV. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen nach den Zyklus- bzw. Graviditätsstadien geordnet aufgeführt.

1. Der Einfluß adrenerger Neurotransmitter auf die Uterusmotilität des Schweines im Oestrus:

Die Myometriummstreifen zeigten nach Ablauf der Anpassungszeit in der Regel eine rege Spontanmotilität ($43 \pm 20 \text{ mm}^2/3\text{min}$).

Nach Zugabe von Noradrenalin in steigenden Dosen wurde parallel dazu die Kontraktionsleistung stärker (Tab. 1; Abb. 2). Der alpha-Adrenozeptorenblocker Phentolamin ($10 \mu\text{g/ml}$ Bad) hemmte die durch Noradrenalin induzierten Kontraktionen der Myometriummstreifen. Diese hemmende Wirkung des Phentolamins trat besonders deutlich bei einer Badkonzentration von $250 \text{ ng Noradrenalin/ml Bad}$ auf. Dieser Wert unterschied sich signifikant von dem der gleichen Dosierung ohne alpha-Adrenozeptorenblocker ($P = 0,005$). Der beta-Adrenozeptorenblocker Propranolol, gleichfalls in einer Konzentration von $10 \mu\text{g/ml}$ Bad, hatte keinen signifikanten Einfluß auf die stimulierende Wirkung des Noradrenalins (Tab. 1; Abb. 2). Im Gegensatz zum Noradrenalin hatte die Zugabe von Adrenalin in steigenden Konzentrationen keine

Tab. 1: Flächenwerte der Kontraktionen der Myometriumstreifen
des Schweines im Oestrus.

Noradrenalin = NA	n	0,025 I.mU. Oxytocin	n	10 µg/ml Phentolamin	n	10 µg/ml Propranolol
0,25 ng NA	10	72 ± 38	6	117 ± 80	6	49 ± 30
2,5 ng NA	14	93 ± 50	11	116 ± 73	7	54 ± 29
25 ng NA	17	144 ± 71	9	100 ± 81	7	99 ± 57
250 ng NA	17	187 ± 68	11	24 ± 24	7	124 ± 66

a) Mittelwert ± Standardabweichung

Tab.2: Flächenwerte der Kontraktionen der Myometriumstreifen
des Schweines im Oestrus.

Adrenalin = Adr.	n	0,025 I.mU. Oxytocin	n	10 µg/ml Phentolamin	n	10 µg/ml Propranolol
0,25 ng Adr.	2	19 ± 8 a)	3	46 ± 26	2	25 ± 13
2,5 ng Adr.	6	33 ± 13	4	40 ± 26	3	24 ± 9
25 ng Adr.	7	44 ± 20	4	37 ± 19	4	22 ± 8
250 ng Adr.	9	73 ± 34	3	4 ± 6	7	51 ± 19

a) Mittelwert ± Standardabweichung

deutlich ansteigenden Kontraktionen der Myometriumstreifen zur Folge (Tab. 2). Die Kontraktion nach Adrenalin-Zugabe wurde durch Phentolamin (10 $\mu\text{g/ml}$ Bad) gehemmt und durch Propranolol (10 $\mu\text{g/ml}$ Bad) nicht beeinflusst.

2. Der Einfluß adrenerger Neurotransmitter auf die Uterusmotilität des Schweines im Dioestrus:

Die Spontankontraktionen der Myometriumstreifen von Schweinen im Dioestrus unterscheiden sich von denen aus der Oestrusgruppe in Form und Anzahl. Man beobachtete lang andauernde Kontraktionen mit relativ geringer Kraft (Amplitudenhöhe). Der Durchschnittswert für die Spontankontraktionen betrug $24 \pm 14 \text{ mm}^2/3 \text{ min}$. Noradrenalin führte bei diesen Muskelstreifen bei steigender Konzentration ab 25 ng Noradrenalin/ml Bad zu stärkeren Kontraktionen (Tab. 3; Abb. 3).

Nach 30 Minuten Einwirkungszeit von 10 μg Phentolamin pro ml Bad konnte eine derartige Kontraktionssteigerung nicht mehr beobachtet werden (Tab. 3; Abb. 3).

Die Blockade der beta-Adrenozeptoren durch 10 μg Propranolol/ml Bad hatte wie bei den Myometriumstreifen der Tiere aus der Oestrusgruppe keine signifikante Änderung zur Folge. Die graphische Darstellung (Abb. 3) zeigt, daß im Vergleich zu den Ergebnissen

Tab.3: Flächenwerte der Kontraktionen der Myometriumstreifen
des Schweines im Dioestrus.

Noradrenalin = NA	n	0,025 I.mU. Oxytocin	n	10 µg/ml Phentolamin	n	10 µg/ml Propranolol
0,25 ng NA	15	75 ± 52 ^{a)}	10	110 ± 37	5	33 ± 10
2,5 ng NA	18	120 ± 71	9	104 ± 58	6	52 ± 14
25 ng NA	18	193 ± 84	10	54 ± 47	6	120 ± 24
250 ng NA	18	204 ± 82	10	34 ± 17	6	186 ± 17

a) Mittelwert ± Standardabweichung

Tab.4: Flächenwerte der Kontraktionen der Myometriumstreifen
des Schweines im Dioestrus.

Adrenalin = Adr.	n	0,025 I.mU. Oxytocin	n	10 µg/ml Phentolamin	n	10 µg/ml Propranolol
0,25 ng Adr.	3	37 ± 24 a)	3	3 ± 0	3	65 ± 41
2,5 ng Adr.	5	40 ± 44	4	24 ± 0	3	44 ± 14
25 ng Adr.	6	57 ± 32	4	36 ± 0	3	59 ± 17
250 ng Adr.	6	146 - 73	4	36 - 26	4	166 - 67

a) Mittelwert ± Standardabweichung

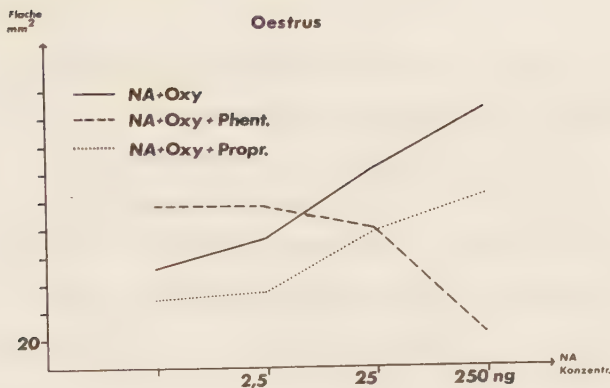


Abb.2: Kontraktionsleistung des Schweinomyometriums nach Zugabe von Noradrenalin und einer Schwellendosis Oxytocin und unter Einwirkung von Propranolol und Phentolamin im OESTRUS.
 NA=Noradrenalin ; Oxy=Oxytocin ; Phent.=Phentolamin
 Propr.=Propranolol.

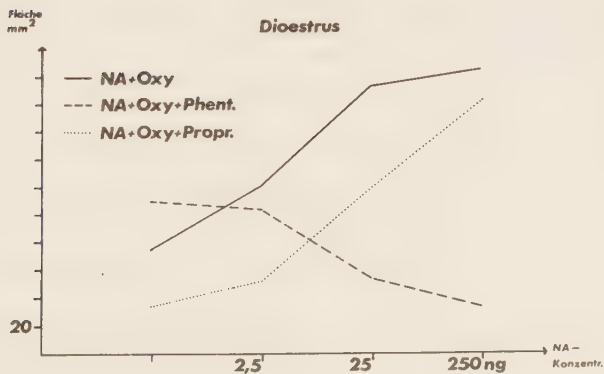


Abb.3: Kontraktionsleistung des Schweinomyometriums nach Zugabe von Noradrenalin und einer Schwellendosis Oxytocin und unter Einwirkung von Propranolol und Phentolamin im DIOESTRUS.
 NA=Noradrenalin ; Oxy=Oxytocin ; Phent.=Phentolamin
 Propr.=Propranolol.

der Oestrusgruppe im Hinblick auf den Kurvenverlauf keine Unterschiede vorhanden sind.

Wie aus der Tabelle 4 hervorgeht, unterscheiden sich die Werte der Kontraktionsleistung der Myometriumstreifen nach steigenden Adrenalin-Zugaben nicht von denen der Oestrusgruppe (Tab. 2). Auch die Ergebnisse nach einem Einwirken von alpha- und beta-Adrenozeptorenblockern gleichen denen der Oestrusgruppe (Tab. 2).

3. Der Einfluß adrenerger Neurotransmitter auf die Uterusmotilität des Schweines in der Gravidität:

Die Myometriumstreifen von Schweinen während der Trächtigkeit stammten von Tieren, die 70-100 Tage gravid waren. Diese Muskelstreifen wiesen eine stärkere Spontanmotilität auf als die der zuvor genannten Gruppen ($66 \pm 42 \text{ mm}^2/3 \text{ min}$).

Auffallend bei diesen Untersuchungen war die erhöhte Empfindlichkeit der Muskelstreifen gegenüber Noradrenalin. Bereits ab einer Badkonzentration von $0,25 \text{ ng Noradrenalin/ml Bad}$ war ein stimulatorischer Effekt erkennbar. Steigende Konzentrationen von Noradrenalin hatten gleichfalls eine weitaus stärkere Wirkung als in den anderen Gruppen (Tab. 5; Abb. 4). Unter der Einwirkung von $10 \text{ } \mu\text{g Phentolamin/ml Bad}$ war mit steigenden Noradrenalin-Konzentrationen keine Steigerung der Uterusmotilität zu verzeichnen.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied gegenüber den Werten bei der gleichen Dosierung ohne alpha-Adrenozeptorenblocker ($P = 0,001$). $10 \mu\text{g}$ Propranolol/ml Bad konnte die Kontraktionen hingegen nicht beeinflussen (Tab. 5; Abb. 4). Auf Adrenalin-Zugabe reagierten die Myometriumstreifen gravider Schweine in der Regel zunächst mit einer Kontraktion und anschließenden Hemmung der Kontraktion, die z.T. während der Meßzeit von 3 Minuten bereits einsetzte. Aus diesem Grund können diese Werte nicht in einen Vergleich mit denen der anderen Gruppen herangezogen werden. Trotzdem ist zu erkennen, daß Phentolamin ($10 \mu\text{g}/\text{ml}$ Bad) die Anfangskontraktion nach Adrenalinzugabe blockiert, während $10 \mu\text{g}$ Propranolol/ml Bad in der 3 Minuten-Auswertung keinen Einfluß erkennen ließ.

Tab.5: Flächenwerte der Kontraktionen der Myometriumstreifen
des Schweines in der Gravidität

Noradrenalin = NA	n	0,025 I.mU. Oxytocin	n	10 µg/ml Phentolamin	n	10 µg/ml Propranolol
0,25 ng NA	9	73 ± 49 ^{a)}	3.	78 ± 14	8	73 ± 92
2,5 ng NA	10	323 ± 164	3	82 ± 17	10	212 ± 153
25 ng NA	10	735 ± 122	3	85 ± 17	10	639 ± 97
250 ng NA	10	783 ± 59	4	39 ± 33	10	78, ± 44

a) Mittelwert ± Standardabweichung

Tab.6: Flächenwerte der Kontraktionen der Myometriumstreifen
des Schweines in der Gravidität.

Adrenalin = Adr.	n	0,025 I.mU. Oxytocin	n	10 µg/ml Phentolamin	n	10 µg/ml Propranolol
0,25 ng Adr.	2	28 ± 14	2	25 ± 35	2	34 ± 41
2,5 ng Adr.	2	26 ± 0	2	26 ± 36	2	43 ± 57
25 ng Adr.	2	62 ± 20	2	19 ± 0	2	83 ± 10
250 ng Adr.	2	132 ± 26	2	75 ± 0	2	141 ± 0

a) Mittelwert ± Standardabweichung

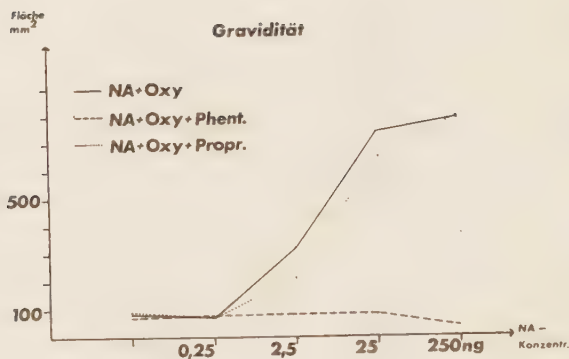


Abb.4: Kontraktionsleistung des Schweinemyometriums
nach Zugabe von Noradrenalin und einer Schwellen-
dosis Oxytocin und unter Einwirkung von Propranolol
und Phentolamin während der GRAVIDITÄT.

NA=Noradrenalin ; Oxy=Oxytocin ;

Phent.=Phentolamin ;

Propr.=Propranolol.

V. Diskussion

Die vorliegende Arbeit soll über die Aktivität der Adrenozeptoren in den verschiedenen Stadien des generativen Geschehens Aufschluß geben.

Als erschwerend für die Auswertung der Versuchsergebnisse zeigte sich, daß die Spontankontraktionen in den untersuchten Phasen nicht einheitlich waren und auch innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen variierten. Daraus ergaben sich oftmals erhebliche Standardabweichungen. Trotzdem läßt sich durch die statistische Auswertung der Meßergebnisse eine Aussage über den Trend machen.

Die dargelegten Untersuchungsergebnisse zeigen, daß das Myometrium des Schweines unter in-vitro Bedingungen durch den postganglionären Neurotransmitter des sympathischen Nervensystems Noradrenalin stimuliert wird. Diese rein stimulatorische Wirkung des Noradrenalins ist unabhängig vom Zyklus- oder Graviditätsstadium.

Die Schwellendosis der stimulatorischen Wirkung des Noradrenalins am Myometrium des Schweines liegt in den Phasen Oestrus und Dioestrus bei 25 ng Noradrenalin/ml Bad. Während der Gravidität wird das Myometrium allem Anschein nach empfindlicher für diesen Neurotransmitter, da ab dem 70. Tag die

Schwellendosis der stimulatorischen Wirkung bereits 2,5 ng Noradrenalin/ml Bad beträgt. Im Myometrium aller bisher untersuchten Tierarten reagiert Noradrenalin vornehmlich mit alpha-Adrenozeptoren. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen zeigen, daß im Myometrium des Schweines der Neurotransmitter des sympathischen Systems nur die alpha-Adrenozeptoren erregt. Auch während der Gravidität kommt es durch Noradrenalin im Myometrium dieser Tierart nur zu einer Stimulation der alpha-Adrenozeptoren. (Abb. 4)

Nach Blockade der alpha-Adrenozeptoren durch Phentolamin (10 µg/ml Bad) wird die stimulatorische Wirkung des Noradrenalins aufgehoben.

Die Ausschaltung der alpha-Adrenozeptoren hat keinen Einfluß auf die Wirkung des Oxytocins.

Die Blockade der beta-Adrenozeptoren durch Propranolol (10 µg/ml Bad) hatte weder im Oestrus noch im Dioestrus noch während der Gravidität einen Einfluß auf die stimulatorische Wirkung des Noradrenalins.

Aus diesem Befund läßt sich ableiten, daß im Myometrium des Schweines unabhängig vom Zyklus- oder Graviditätsstadium durch den sympathischen Neurotransmitter nur alpha-Adrenozeptoren erregt werden.

Aus den Untersuchungsergebnissen mit Zugabe von Adrenalin geht hervor, daß im Myometrium des Schweines

sowohl alpha- als auch beta-Adrenozeptoren vorhanden sind (Tab. 4). In allen untersuchten Stadien des generativ-gestativen Geschehens hatte die Zugabe von Adrenalin zur Folge, daß die Myometriumstreifen biphasisch reagierten. Man spricht von einer biphasischen Reaktion, wenn nach einer oder mehreren Anfangskontraktionen eine Hemmung der Motilität auftritt. Besonders deutlich erkennt man die biphasische Reaktion in den eigenen Untersuchungen nach Zugabe von 250 ng Adrenalin/ml Bad.

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen abgeleitet werden, daß im Myometrium des Schweines sowohl alpha- als auch beta-Adrenozeptoren vorhanden sind. Über das sympathische Nervensystem an den Uterus gelangende Impulse haben sowohl im Oestrus als auch im Dioestrus und während der Gravidität durch die Freigabe von Noradrenalin stets eine stimulatorische Wirkung. Lediglich in Situationen, in denen es zu einem Anstieg von Adrenalin im Blut kommt, wie beispielsweise unter Stress-Bedingungen, scheinen die beta-Adrenozeptoren in Aktion zu treten. Man kann daraus unter dem Vorbehalt einer Interpretation von in-vitro Untersuchungen schließen, daß die Steigerung der Uterusmotilität durch das sympathische Nervensystem beim Schwein unter physiologischen Bedingungen vorwiegend stimulatorisch ist und nur in Ausnahmesituationen eine inhibitorische Wirkung entfalten kann.

VI. Zusammenfassung

1. Die in vitro-Versuche am Myometrium des Schweines zeigen, daß die glatte Muskulatur des Uterus sowohl alpha- als auch beta-Adrenozeptoren besitzt.
2. Der Neurotransmitter Noradrenalin löst dosisabhängig in allen untersuchten Phasen (Oestrus, Dioestrus und Gravidität) Kontraktionen aus. Dieser stimulatorische Effekt des Noradrenalins wird durch den alpha-Adrenozeptorenblocker Phentolamin (10 µg/ml Bad) aufgehoben.
3. Der Neurotransmitter Adrenalin stimuliert im Myometrium des Schweines gleichfalls vornehmlich die alpha-Adrenozeptoren. In höherer Konzentration (250 ng Adrenalin/ml Bad) löst Adrenalin im Myometrium von Tieren im Dioestrus und der Gravidität eine biphasische Reaktion aus, reagiert also mit alpha- und beta-Adrenozeptoren.
4. Der stimulatorische Effekt des Adrenalins wird durch Phentolamin (10 µg/ml Bad), der inhibitorische Effekt durch Propranolol (10 µg/ml Bad) aufgehoben.

VII. Summary

1. Uterine smooth muscle cells of the pig have both alpha- and beta-adrenoceptors.
2. Noradrenaline stimulates the myometrium of the pig in oestrus, dioestrus and pregnancy by activation of alpha-adrenoceptors. This effect is abolished by phentolamin (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ organ bath) an alpha-adrenoceptor-blocker.
3. Adrenaline stimulates in the myometrium of the pig predominantly alpha-adrenoceptors. In higher doses adrenaline (250 ng/ml organ bath) stimulates the myometrium of pigs in dioestrus and pregnancy to a biphasic reaction by stimulation of both alpha- and beta-adrenoceptors.
4. The stimulatory effect of adrenaline is blocked by phentolamin (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ organ bath) and the inhibitory effect is blocked by propranolol (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ organ bath).

VIII. Literaturverzeichnis

- AHLQUIST, R.P. A study of the adrenotropic
receptors.
Amer.J.Physiol. 153, 586-599, (1948)
- BRUNDIN, J. Distribution and function of
adrenergic nerves in the rabbit
Fallopian tube.
Acta physiol. scand. 66 Suppl. 259
(1965)
- BÜLBRING, E.,
CASTEELS, R. und
KURIYAMA, H. Membrane potential ion content in
cat and guinea-pig myometrium and
the response to adrenaline and
noradrenaline.
Br.J.Pharmac. 34, 388-407, (1968)
- CHURY, J. und
SIMUNEK, J. Einfluß des Eberspermaextraktes auf
die Kontraktionen des Uterus in vitro.
Landw.Zbl.,abstr.russ. 11, 466, (1966)
- CLEGG, F.C. The effect of adrenergic blocking
agents on the guinea-pig uterus in
vitro and a study of the histology
of the intrinsic myometrial nerves.
J.Physiol.(Lond.) 169, 73, (1963)

CORRODI, H. und
HILLARP, N.A.

Fluoreszenzmethoden zur histo-
chemischen Sichtbarmachung von
Monoaminen.

1. Identifizierung der fluores-
zierenden Produkte aus Modell-
versuchen mit 6,7-Dimethoxyiso-
chinolinderivaten und Formaldehyd.
Helv.chim.Acta 46, 2425-2430, (1963)

CORRODI, H. und
HILLARP, N.A.

Fluoreszenzmethoden zur histo-
chemischen Sichtbarmachung von
Monoaminen.

2. Identifizierung des fluores-
zierenden Produktes aus Dopamin
und Formaldehyd.
Helv.chim.Acta 47, 911-918, (1964)

DOBBS, F. und
ROBISON, G.A.

Functional biochemistry of beta
receptors in the uterus.
Fed.Proc. 27, 352, (1968)

DÖCKE, F. und
WORCH, H

Untersuchungen über die Uterus-
motilität und die Paarungsreak-
tionen der Sau.
Zuchthyg. 7, 169, (1963)

ELLIOTT, T.R.

The action of adrenaline
J.Physiol.(Lond.) 32, 401, (1905)

- EULER, U.S. von A specific symphomimetic ergone
in adrenergic nerve fibres (sympathin
and its relation to adrenaline and
noradrenaline.
Acta physiol.scand. 12, 73-97, (1946)
- EULER, U.S. von Noradrenaline; chemistry, physiology,
pharmacology and chemical aspects.
Thomas, Springfield, (1956)
- FALCK, B., HILLARP, N.A., Fluorescence of catecholamines
THIEME, G., TORP, A. and related compounds condensed
with formaldehyde. `.
J.Histochem.Cytochem. 10, 348-354,
(1962)
- FALCK, B. Observations on the possibilities
of the cellular localization of
monoamines by a fluorescences method.
Acta physiol.scand. 56.Suppl.197,
1-25, (1962)
- FALCK, B.,OWMAN, Chr., Persisting high level of transmitter
ROSENGREN, E., in uterine short adrenergic neurons
SJÖBERG, N.-O. following prolonged treatment with
17- β -Oestradiol.
Acta Endocrinologica 62, 77-81,
(1969)

- FRANKENHÄUSER, F. Die Nerven der Gebärmutter und ihre
 Endigung in der glatten Muskelfaser.
 Mauke, Jena 1-82, (1867)
- GILLESPIE, J.S. Spontaneous mechanical and electrical
 activity of stretched and unstretched
 intestinal smooth muscle cells and
 their response to sympathetic nerve
 stimulation.
 J.Physiol. 162, 54- 75, (1962)
- KEYE, J.D. Periodic variation in spontaneous
 contraction in uterine muscle in
 relation to the oestrus cycle and
 eaely pregnancy.
 Johns Hopk.Hospit.Bull., 34, 60,
 (1923)
- KING, J.L. Observations of the activity and
 working power of the uterine muscle
 of the non pregnant sow.
 Amer. J.Physiol. 81, 725, (1927)
- KOK, F. und SEEL, H. Experimentelle Untersuchungen über
 die Beziehung der Uterusfunktion zu
 den zyklischen Vorgängen an den
 Ovarien.
 Arch.exp.Path.,Pharmak. 14, 1, (1929)

- LANGLEY, J.N. und
ANDERSON, H.K. The innervation of the pelvic and
adjoining viscera. Part 4. The
internal generative organs.
J.Physiol.(Lond.) 19, 122-130,
(1895)
- LANGLEY, J.N. und
ANDERSON, H.K. The innervation of the pelvic and
adjoining viscera. Part 5. Position
of the nerve cells on the course
of the efferent nerve fibres.
J.Physiol.(Lond.) 19, 131-139,
(1895)
- LEVY, B. und TOZZI, S. The adrenergic receptive mechanism
of the rat uterus.
J.Pharmacol.exp.Ther. 142, 172,
(1963)
- LOEWI, O. Quantitative und qualitative Unter-
suchungen über den Sympathikusstoff.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 237,
504, (1936)
- MANN, T., POLGE, C.
und ROWSON, L.E.A. Participation of seminal plasma
during the passage of spermatozoa
in the female reproductive tract
of the pig and horse.
J.Endocrinol. 13, 133, (1956)

- OWMAN, Ch. und
SJÖBERG, N.-O. Adrenergic nerves in the female genital tract of the rabbit. With remarks on cholinesterase-containing structures. Z. Zellforsch. 74, 182-197 , (1966)
- OWMAN, Ch.,
ROSENGREN, E. und
SJÖBERG, N.-O. Adrenergic innervation of the human female reproductive organs:
A histochemical and chemical investigation.
Obstet. Gynaec. 30, 763, (1967)
- POWELL, C.E. und
SLATER, I.H. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol.
J. Pharmacol.exp.Ther. 122, 480, (1958)
- ROSENGREN, E. und
SJÖBERG, N.-O. The adrenergic nerve supply to the female reproductive tract of the cat.
Amer. J. Anat. 121, 271, (1967)
- ROSENGREN, E. und
SJÖBERG, N.-O. Changes in the amount of adrenergic transmitter in female genital tract of rabbit during pregnancy.
Acta phsiol. scand. 72, 412, (1968)
- SEEL, H. Pharmakologische Untersuchungen am isolierten Schweineuterus.
Arch. exp. Pathol. Pharm., 114, 362, (1926)

- SJÖBERG, N.-O. The adrenergic transmitter of the female reproductive tract.
Acta physiol. scand. 70, Suppl.305, 1-32, (1967)
- SMITH, C.B. Relaxation of the nictitating membrane of the spinal cat by sympathomimetic amines.
J.Pharmacol. exp.Ther. 142, 163, (1963)
- SUTHERLAND, E.W, Relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase, preparation and properties.
Proc. 3rd Int. Congr. Biochem. pp.318-327, Academic Press New York (1956)
- TSAI, T.H. und FLEMING, W.W, The adrenergic receptors of the cat uterus.
J. Pharmacol.(Lond.) 143, 268-272, (1964)
- WILLEMS, J.L., DELAUNOIS, A.L. Adrenergic receptors in the progesterone dominated rabbit uterus.
- DE SCHAEFDRYVER, A.F. Arch. int.Pharmacodyn. 157, 243-250, (1965)
- WILLEMS, J.L. und DE SCHAEFDRYVER, A.F. Adrenergic receptors in the oestradiol and allyl-oestradiol dominated rabbit uterus.
Arch. int.Pharmacodyn. 161, 269-274, (1966)
- ZEROBIN, K. Untersuchungen über die Uterusmotorik des Schweines.
Zbl. Vet. Med.,A, 15, 740-798, (1968)

Lebenslauf

Am 20. März 1944 wurde ich, Wolfram Noreisch, als Sohn des Hauptmanns Kurt Noreisch und dessen Ehefrau Lotti, geb. Ewert, in Königsberg/Pr. geboren.

Von 1950 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Krefeld-Oppum und wechselte dann auf das Gymnasium am Moltkeplatz über. Im Juni 1965 machte ich an der Oberrealschule in Erding/Obb. mein Abitur.

Von Oktober 1965 bis September 1967 leistete ich als Offiziersanwärter meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr ab.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Studium der Tiermedizin und bestand im September 1972 das Staatsexamen. Die Bestallung als Tierarzt erhielt ich am 2. November 1972.

Seit Juni 1971 habe ich mich mit der Dissertationsarbeit beschäftigt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn
Professor Dr. M.W. Rüsse
für die Überlassung des Themas und
die jederzeit gewährte Unterstützung
recht herzlich danken!

